

원발성 간질성 폐섬유 증식증에 동반된 대세포암 1예 보고

고려대학교 의과대학 임상병리과

이 민 철 · 김 인 선 · 백 승 룡

= Abstract =

A Case of Large Cell Carcinoma of the Lung Associated with Idiopathic Interstitial Pulmonary Fibrosis

Min Chul Lee, M.D., In Sun Kim, M.D. and Seung Yong Paik M.D.

Department of Clinical Pathology, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

The association of the carcinoma and diffuse interstitial fibrosis of the lung has been recognized.

We experienced a case of diffuse interstitial fibrosis accompanied by peripheral carcinoma in lung of a 58 year-old male.

Case report and brief literature review about its pathogenesis were done.

서 론

폐의 간질성 섬유 증식증은 폐포벽에 광범위한 섬유 증식을 특징으로하는 만성 폐질환으로 1944년 Hamman과 Rich에 의해 처음 기술된 이래 점차 증가하는 경향이 있다.

이 질환이 중요한 것은 오래 지속되면 비정형적인 상피세포의 증식이 일어나고 이차적으로 암이 발생한다. 이때 암에 인접한 부위나 멀리 떨어진 기관지에서 까지도 이런 변화가 관찰되는 것으로 미루어 전암상태로까지 생각하는 사람도 있다¹⁻⁴⁾.

저자들은 최근 본원에 입원했던 58세 남자에서 간질성 섬유 증식증에 동반된 미분화 세포암을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환 자 : 송○삼, 58세, 남자

주 소 : 노력성 호흡 곤란, 체중 감소, 기침.

현병력 : 약 3년 전에 전신피로와 기침으로 속립성 결

집 수 : 1983년 1월 12일

핵이라는 진단하에 개인 의원에서 9개월 동안 항 결핵제를 투여 받았으나 호전이 없었으며 최근 상기 주소가 악화되고, 더불어 곤봉지와 전신 쇠약이 나타나 본원 내과에 입원하였다.

과거력 및 가족력 : 지난 20~30년동안 하루에 한갑 반 정도의 담배를 피웠다. 기타 가족력이나 과거력 상 특기할 사항은 없었다.

이학적 소견 : 체격은 중등도이고 쇠약해 보였으며 체온, 혈압, 맥박 및 호흡은 정상이었다. 흉곽이 호흡시에 좌우 부동형 팽창이 보였으나 라음이나 잡음은 없었다. 사지 검사에서 손가락과 발가락에 곤봉지가 있었고 전경골 부위에 청색 변성 병소부가 있었다.

검사소견 : 말초혈액 검사에서 혈색소가 17.5 gm/dl, 적혈구 용적이 52%로 증가되었으며, 간기능 검사나 소변 검사는 정상 범주에 속하였다. 혈액 가스 분석은 표1에서와 같이 휴식시에는 심할 정도의 산소 분압의 저하가 있으며 산소 흡입 후에도 완전히 가스의 교환이 되지 않았다. 여러번 시행한 폐기능 검사를 간추려 보면 표2에서와 같다. 모든 것이 감소되어 있으며, pre-bronchodilator stage III에 해당하는 소견으로 심한 정도의 폐기능 장애가 있었다.

흉부 X선 소견 : 흉부 단순 촬영상 양측 폐에 봉와

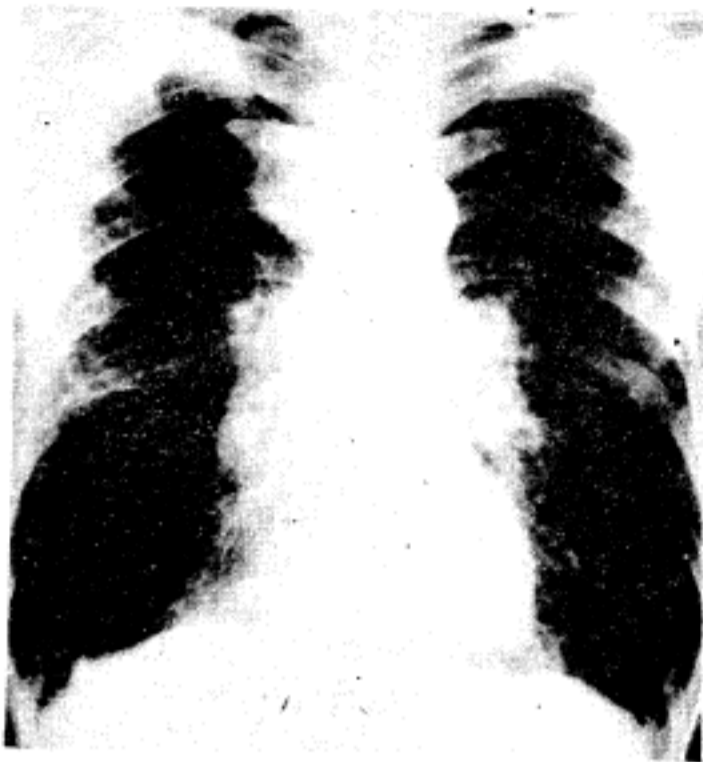


Fig. 1. Chest PA shows increased interstitial marking with honeycomb appearance and round mass shadow on right upper medial lung field.



Fig. 2. Cut surface of fixed right lung shows diffuse interstitial fibrosis with honeycombing. The carcinoma is seen in the upper lobe (arrow).

Table 1. Blood gas findings

Preoperative	PH	PO ₂ mmHg	PCO ₂ mmHg	O ₂ Sat. %
Before O ₂ inhal.	7.429	61.0	27.8	91.7
After O ₂ inhal.	7.419	64.0	27.2	92.5
Before exercise	7.389	60.0	31.4	90.6
After exercise	7.353	35.8	29.1	68.4
Postoperative				
At rest	7.373	39.6	27.7	75.6
O ₂ inhal.	7.333	70.0	33.6	93.3

Table 2. Pulmonary function test

E.V.C.	2.6751	EVC/Pred : 71%
FEV1	1.91	FEV1/VC : 73%
MBC	68.75 l/min	

Tidal volume 450 ml

Prebronchodilator: Stage III

폐 양상을 보여 주었고 우측 폐 상부, 내측 부위에 타원형의 종괴가 관찰되었다(그림 1).

흉부 단층 촬영에서 타원형의 불규칙한 종괴는 흉척추에 인접하여 있었다.

병리학적 소견 :

① 육안적 소견 : 수술 절제된 우상엽은 14.5×12.0×5.5 cm 이었고, 무게는 300 gm 이었다. 흉막 표면은 비교적 매끄러웠으나 촉지 하였을 때 단단하고 저항이 심하였으며 말초에서 4.5×4.0 cm 정도의 종괴가 촉지 되었다.

절단시에 폐실질은 거의 소실 되면서 전반적으로 작은 주머니 모양의 낭포들이 퍼져 있었는데 특히 흉단 부위에서 심하였다. 낭포벽은 매우 비후 되어 있었다. 종괴는 주위와 비교적 구분이 잘 되며 담백색으로 균일 하였으며 미세한 출혈도 있었다. 기관지와 연결은 볼 수 없었다(그림 2).

② 현미경 소견 : 전반적으로 폐포벽이 두꺼워져 있으며 간혹 낭포 모양의 폐포낭들이 보였고 폐포벽에는 만성 염증 세포들이 침윤되었고, 간질 세포의 증식이 심하였으며, 정상적으로 덮고 있는 세포들은 부위에 따라 비정형적인 상피 세포들의 증식을 보여주는 곳도 있었다(그림 3). 종양은 비교적 규칙적이고 타원형의 세포들로 구성되어 있으며 세포질은 많고, 원형의 세포핵은 뚜렷한 핵소체를 갖고 있었으며 혼한 세포 분열을 볼 수 있었으나 거대세포들은 잘 볼 수 없었다(그림 4 및 그림 5).

전자 현미경 소견상 라이조좀(lysosome)을 포함한 세포질내 소기관들이 중등도로 발견되었고 tight jun-



Fig. 3. The thickening of alveolar wall results from accumulation of fibrous connective tissue and smooth muscle, infiltrated with a predominantly lymphocytic exudate (H&E, x100).



Fig. 5. High power view of tumor reveals rather monotonous cells with ovoid nuclei and scanty cytoplasm. Prominent nucleoli are frequently seen (H&E, x400)



Fig. 4. Sheet of neoplastic cell with focal tumor necrosis on the right side. (H&E, x100)

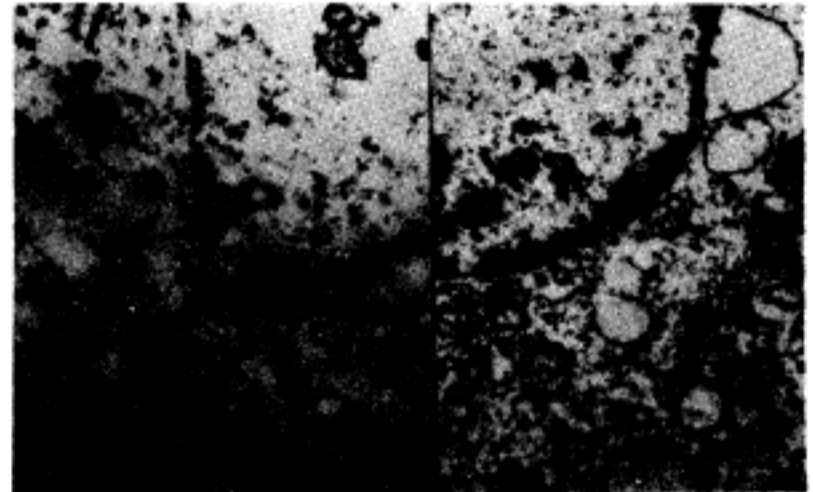


Fig. 6. EM finding of tumor cell. Moderate intracytoplasmic organelles including lysosome are found (left, x22, 400). Tight junctions are identified but lumen formation, microvilli or neurosecretory granules are not identified (right, x49, 600).

ction도 관찰되었지만 내강 형성, microvilli 및 신경과립등은 보이지 않아 미분화 세포암으로 진단하였다 (그림 6).

이상의 병리소견과 면역성 전신성질환 즉 전신성 홍반성 낭창, 류마치양관절염, 경피증 만성 활동성 간염 Sjögren 씨 질환등에 대한 검사소견에서 음성반응을 나타내는 것으로 미루어 원발성 폐섬유 증식증으로 진단하였다.

고 안

지난 과거 수십년 동안 특발성 폐 간질성 섬유 증식증이 증가되는 것과 더불어 여기에 동반되는 폐암도 증가되고 있다²⁾. 오래 전부터 폐에 염증 반응으로 상피의 변화가 일어나서 암이 발생한다는 주장들이 있었다⁴⁾.

1952년 Callahan⁵⁾등에 의해 처음 보고된 이래 많은 예가 발표되었다. 1960년에 Scadding⁷⁾은 26명의 간질성 섬유 증식증 환자에서 동반된 2예의 세기관지 폐포암을 보고하였고, 1962년 Lee와 Brian⁸⁾등은 류마치성 폐염에서 발생한 선 세포암 1예를, 1964년 Livingstone⁹⁾등은 45명의 환자중에서, 1예의 작은 말초성 세기관지암을 보고하였다. 1965년 Meye와 Liebow¹¹⁾는 섬유성 증식증, 비정형성 상피 증식, 그리고 봉와폐를 가진 32예에서 발생한 암을 발표하였는데 모두 남자이었고 암의 종류는 10예가 선세포암(이중 2/3가 세기관지 폐포세포암), 19예가 편평 상피암, 그리고 3예가 미분화암 이었다. 1971년 Fraire¹⁵⁾등은 16명의 환자에서 발생한 3예 즉 선세포암, 편평상피암 그리고 미분

Table 3. Carcinoma and diffuse interstitial fibrosis

Authors	Interstitial Pul. dis.	Coexistent cancer	Cell types of cancer
Callahan ⁵⁾	Acute diffuse interstitial fibrosis	1	Undifferentiated
Spain ⁶⁾	Chronic diffuse interstitial fibrosis	12	Bronchiolar-alveolar
Scadding ⁷⁾	Chronic diffuse interstitial fibrosis	2	Bronchiolar-alveolar
Lee and Brian ⁸⁾	Chronic diffuse interstitial fibrosis	1	Adenocarcinoma
Livingstone ⁹⁾	Diffuse interstitial fibrosis	1	Bronchiolar
Sheft ¹⁰⁾	Pulmonary muscular fibrosis	2	1-anaplastic 1-alveolar
Meyer & Liebow ¹¹⁾	Interstitial fibrosis and honeycombing	32	19-squamous 1-small cell 2-large cell 10-adenocarcinoma
Stack ¹²⁾	Diffuse interstitial fibrosis	3	2-oat cell 1-squamous cell
Fox ¹³⁾	Diffuse interstitial fibrosis(rheumatoid lung disease)	2	1-alveolar 1-large cell
Haddad ¹⁴⁾	Idiopathic diffuse interstitial fibrosis	3	1-adenocarcinoma 2-adenosquamous 1-oat cell
Faire ¹⁵⁾	Diffuse interstitial fibrosis	3	1-adenocarcinoma 1-squamous cell 1-small cell
Turner-Warwick ¹⁶⁾	Cryptogenic alveolitis	20	9-squamous cell 2-adenocarcinoma 2-alveolar cell 1-undifferentiated 1-giant cell 5-unkown

화암 각각 1예씩을 발표 하였고, 1980년 Warwick¹⁶⁾ 등은 205명의 환자에서 발생한 20예를 발표하였는데, 이때 흡연과의 관계는 예상과는 달리 큰 의의가 없다는 것과, 암의 임상적인 근거가 있기 전에 실제로 폐암이 발생한 거의 모든 환자에서 곤봉지물 가졌다는 것을 발표 하였다. 이들과 기타 다른 보고된 예들 연도별로 종합하여 보면 도표3 에서와 같다.

Turner-Warwick¹⁶⁾에 의하면 암의 발생빈도는 대략 7.7%에서 12.9%이고, 평균 발생연령은 암이 없는 경우는 50세인데 반해 66세이었고, 사망까지의 평균 생존기간은 암이 있는 경우 3.1년, 없는 경우 3.4년으로 비슷하였다. 성별을 보면 대부분이 남자이었고 드물게는 여자에서도 발생하였다. 나이가 증가할 수록 암의 발생빈도는 증가하였고 특히 남자에서 더욱 현저하였으며 여자에서는 그렇지 않고 더욱 일찍 발생하였다. 흡연과 비흡연 사이에는 큰 차이는 없었다.

종양의 종류를 보면 선세포암(이중 1/3이 세기관지 폐포암)이 대부분이고 다음으로 편평상피암, 미분화암 그리고 oat cell carcinoma 이었다.^{11,16-17)}

간질성 섬유 증식증에서 발생하는 암의 병인론에 대해 많은 논란이 있지만 종합하여 보면 다음과 같다. 많은 종류의 원인 물질에 의해 섬유 증식증이 일어나지만 단지 몇개만이 알려져 있다. 즉 몇 종류의 바이러스, 카드미움, 수은, 그리고 베릴리움과 같은 간단한 화학 물질¹⁸⁾등이다. 또한 교원병¹⁹⁾, 특히 류마치성 관절염과 미만성 경화증에서도 동반한다. 가족성 폐 섬유증^{19,20)}이 발생하는 것으로 미루어 유전요인도 생각된다.

Meyer¹¹⁾와 Spain⁶⁾에 의하면 폐 섬유 증식증은 어떤 원인에 의하여 일어나던지 그 주요 병변은 폐 손상에 대한 공기강의 벽에 삼출성 증식성 반응의 한 형태로 생각 하였다. 즉 보다 활성기에는 또한 폐포내에 주로 단핵구성 섬유소성의 삼출물이 있으면서 초자양 막을 형성한다. 이어 조직화가 일어나고 폐포를 덮고 있는 세포가 새로이 조직화된 조직 위를 덮는다. 결과적으로 간질성 폐염은 부분적으로는 진정한 간질성 반응이 아니다. 이 과정이 치유됨에 따라 결체조직, 평활근 그리고 상피에 증식이 일어난다. 이때 증식하는 평활근은 Liebow²¹⁾에 의하면 세기관지에서 뿐 아니라 혈관 림

프판과 간질성 병환근 세포에서 기원한다고 한다. 남아있는 공기강은 단지 일부 잔여 폐포와 보다 근위부의 호흡지로 구성된다. 대부분이 미로를 형성하고 폐포의 소실에 따른 폐외 형태가 완전히 바뀌어서 적어지고, 공기강의 벽은 증가된 다른 구성물질에 의해 재워진다. 이들 말단 공기강으로 파고드는 상피의 변화가 흥미로운데, 부분적으로는 이 비정형성 상피증식은 보다 근위부 공기강을 덮고있는 특징적인 세포가 말단으로 퍼져 나가는 것을 의미한다.

기질성 폐질환에서 세기관지가 가장 가까운 근위 공기강으로 접근한다고 증명되었다. 이런 접근은 이미 존재하는 보조적인 세기관지 폐포 연홍을 통해 직접 표면에서 연결되거나 Liebow²²⁾에 의하면 담낭에서와 같이 Rokitansky-Aschoffsinus 등과 유사한 기전에 의해 세기관지 벽에 이차적으로 결합이 생겨서 연결되면서 근위부 공기강을 덮고 있는 세포들이 원위치 화생을 하게 된다. 이런 과정들은 흔히 세포의 증척과 증식을 동반하고 시간이 지남에 따라 근위부 공기강으로까지 퍼지게 된다. 섬모와 점액분비는 나타나거나 또는 안 나타날 수도 있다. 화생은 규칙적인 입방형 세포와 지주 세포가 이탈되어 변위를 일으키는 것으로 세포질과 핵의 크기와 형태가 다양해지고 극성을 소실하는 것을 말한다. 핵은 과염색성으로 변하고 핵분열이 흔히 보이며 드물게는 이형성 핵분열까지 나타난다. 이러한 결과 종양과의 구별이 어렵게 된다. 극소적으로 편평상피 화생이 일어나서 최후에는 암으로 진행된다. 근위부 공기강에 일어나는 이런 복잡한 변화와 더불어 공기강 충격이 비후되고 응축되어 폐기질이 거칠게 되어 육안적으로 보면 다공도로 보이는 봉와폐화(honeycombing)가 일어난다. 이 봉와폐화는 모든 만성 간질성 폐염의 최종 산물이다. 이런 모든 단계의 변화가 공존한다. 폐의 풍부한 교원질 침착과 암성 변화사이의 관련성이 오래 전부터 전신성 경화증 환자에서 발생한 폐암에서 생각되어 왔다²²⁾. 또한 폐의 반흔(fibrotic scar)주위에 원위치 암성 변화가 잘 기술되었고 섬유증식증에서 폐포 세포의 증식은 암성 변화의 소인으로 생각된다¹¹⁾.

그렇지만 암성 변화의 소인에 관한 근본적인 이유는 모르나 최근 Turner-Warwick¹⁶⁾ 연구에서 섬유증 환자에서 자가항체가 높은 비율로 발견되고 폐포 탐식세포가 활성화되며 lysosome 효소를 적게 포함하는 것으로 미루어 면역 감시 기전에 약화나 변화가 중요하다고 생각하였다.

우리가 경험한 예에서는 다른 전신성 질환이나 특변

한 원인을 찾을 수 없는 것으로 미루어 특발성 폐섬유증식증이라 생각하며 절제된 폐에서 검색하였을 때 여러 군데에 비정형 상피증식이 관찰하여 이것이 암과의 관련성이 있다고 생각한다.

결 론

저자들은 58세된 남자에서 폐섬유증증과 동반된 미분화 세포암 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하였다.

참 고 문 헌

- 1) Hamman L, Rich AR: *Acute diffuse interstitial fibrosis of the lung. Bull Johns Hopkins 74: 177, 1944 cited from Meyer EC and Liebow AA 11)*
- 2) Spencer H: *Pathology of the lung. Pergamon press, Oxford, 1977*
- 3) Wagley PF: *A new look at the Hamman-Rich syndrome. Hodgkins Med J, 131:412, 1972*
- 4) Spain DM: *Observations on the pathogenesis and sequelae of interstitial inflammation and fibrosis of the lung. J Mt Sinai Hosp 24: 1250, 1957*
- 5) Callahan WP, Satherland JC and Kline JK: *Acute diffuse interstitial fibrosis of the lung. Cancer 31:1078, 1973*
- 6) Spain DM: *The association of terminal bronchiolar carcinoma with chronic interstitial inflammation and fibrosis of the lung. Am Rev Tuberc 76:559, 1957*
- 7) Scadding DM: *Chronic diffuse interstitial fibrosis of lungs. Bri Med J 1:443, 1960*
- 8) Lee FI, Brian AT: *Chronic diffuse interstitial pulmonary fibrosis and rheumatoid arthritis. Lancet 2:693, 1962*
- 9) Livingstones JL, Lewis JG, Reid L, Jefferson KE: *Diffuse pulmonary interstitial fibrosis. Q J Med 33:74, 1964*
- 10) Sheft DJ, Moskowitz H: *Pulmonary hyperplasia. Am J Roentgenol 93:836, 1965*
- 11) Meyer EC and Liebow AA: *Relationship of interstitial pneumonia, honeycombing and*

- atypical epithelial proliferation to carcinoma of lung. Cancer 18:322, 1965*
- 12) Stack RHR, Grant WB, Irvine WJ and Moffat MAJ: *Idiopathic diffuse interstitial lung disease. A review of 42 cases. Am Rev Resp Dise 92: 939, 1965*
- 13) Fox B, Risdon RA: *Carcinoma of the lung and diffuse interstitial pulmonary fibrosis. J Clin Path 21:486, 1968*
- 14) Haddad R and Massaro D: *Idiopathic diffuse interstitial fibrosis, atypical epithelial proliferation and lung cancer. Am J Med 45:211, 1968*
- 15) Fraire AE, Greenberg SD, O'Neal RM, Jenkins ED and Weg JG: *Diffuse interstitial fibrosis of lung. Am J Clin Path 59:642, 1973*
- 16) Turner-Warwick M, Lebowitz M, Burrow, B and Johnson A: *Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. Thorax 35:496, 1980*
- 17) Fraire AE, Greenberg SD: *Carcinoma and diffuse interstitial fibrosis of the lung. Cancer 31:1078, 1973*
- 18) Kuzma JF: *Pulmonary changes in collagen disease. Dis chest 32:265, 1957*
- 19) Donohue WL, Laski B, Uchidal, Munn JD: *Familial fibrocystic pulmonary dysplasia and its relation to the Hamman-Rich syndrome. Pediatrics 24:768, 1959*
- 20) Swaye P, McCormack LJ, Wolpaw SE: *Familial Hamman-Rich syndrome. Dis Chest 55:7, 1969*
- 21) Liebow AA, Lorring WE, Felton WL II: *The musculature of the lung in chronic pulmonary disease. Am J Path 29:885, 1953*
- 22) Liebow AA: *Recent advance in pulmonary anatomy. Boston Little, Brown JA, Churchill Ltd, London, 1962 cited from Meyer EC and Liebow AA 11)*
- 23) Richards RL, Milne JA: *Cancer of the lung in progressive systemic sclerosis. Thorax 13:238, 1958*